

NOVEL POLYMER AND ITS PRODUCTION

Reference (2)

Patent Number: JP61111326

Publication date: 1986-05-29

Inventor(s): TANAKA MIKIAKI; others: 03

Applicant(s): WAKO PURE CHEM IND LTD; others: 01

Requested Patent: JP61111326

Application Number: JP19850183185 19850821

Priority Number(s):

IPC Classification: C08G63/06

EC Classification:

Equivalents: JP6010252B

Abstract

PURPOSE: To obtain the titled colorless or substantially white polymer having a high MW and a small dispersion and containing no polymerization catalyst, by polycondensing lactic acid and/or glycolic acid in the presence of an inorganic solid acid catalyst.

CONSTITUTION: Lactic acid and/or glycolic acid which are selected according to the purpose of use are polycondensed at 100-150 deg.C and a pressure of 350-30mmHg for at least 2hr in the absence of any catalyst to obtain a low-molecular (co)polymer of a MW of 2,000-4,000. Lactic acid and/or glycolic acid selected according to the purpose from among lactic acid (a highly concentrated aqueous solution), glycolic acid (an aqueous solution) and said (co)polymer are polycondensed at 150-250 deg.C and a pressure of 30-1mmHg for at least 10hr in the presence of 0.5-30wt% inorganic solid acid catalyst (e.g., acid clay) in, optionally, solvent (e.g., water) to obtain a (co)polymer of lactic acid and/or glycolic acid of a weight-average MW >=about 5,000 and a dispersion of about 1.5-2.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-111326

⑤Int.Cl.¹
C 08 G 63/06

識別記号 場内整理番号
6537-4J

④公開 昭和61年(1986)5月29日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑥発明の名称 新規重合体及びその製造法

⑦特願 昭60-183185
 ⑧出願 昭59(1984)7月6日
 ⑨特願 昭59-140356の分割

⑩発明者 田中幹晃	浦和市別所2丁目13番3号
⑪発明者 小川泰亮	茨木市中穂積1-7番32-503号
⑫発明者 宮川力	川越市笠幡2090番地21号
⑬発明者 渡辺俊雄	川越市霞ヶ関南2丁目12番10号
⑭出願人 和光純薬工業株式会社	大阪市東区道修町3丁目10番地
⑮出願人 武田薬品工業株式会社	大阪市東区道修町2丁目27番地

明細書

1. 発明の名称

新規重合体及びその製造法

2. 特許請求の範囲

(1)乳酸及び/又はグリコール酸から成り、重量平均分子量約5,000以上、分散度約1.5~2である、乳酸若しくはグリコール酸の重合体又はそれらの共重合体。

(2)乳酸及び/又はグリコール酸を重合させて高分子重合体を製造するに際し、触媒として無機固体触媒を用いることを特徴とする、乳酸若しくはグリコール酸の重合体又はそれらの共重合体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、乳酸の重合体若しくはグリコール酸の重合体又は乳酸とグリコール酸との共重合体(以下、これらをポリ乳酸類と総称する。)、及びその製造方法に関する。

近年、プラスチック公害を緩和するための易分解性高分子として、また、生体吸収性医薬剤

用高分子としてなど、分解性高分子が少なからず注目されている。

上記の如き目的の為のものとして、特開昭56-15820号公報に、乳酸とグリコール酸とを強酸性イオン交換樹脂の存在下で重合させる方法が開示されており、それによると、重量平均分子量が約8,000乃至35,000の実質的に重合触媒を含有していない重合体が得られるとしている。

しかしながら、上記方法で製造された重合体は、分子量分散度が3前後或いはそれ以上と大きく、使用に際し、溶解性、その他の面に於て要因が複雑になり、コントロールに多大の問題があるので、生体吸収性医薬剤用高分子として用いる場合などにはあまり好ましいとはいえない。しかもこの方法では、重合触媒として用いられる強酸性イオン交換樹脂が加熱重合反応時に熱によって劣化し、得られる重合体中に溶け込んで、それが重合体の着色となって見われる。更にまた、一旦着色した重合体からそのような着色を除去するのは難しく、完全に除去するのは実際上不可能で

ある。かかる着色は商品価値を落すのみならず、それが不純物に起因するものである以上好ましくない状態であることはいうを俟たない。

かかる状況に鑑み、本発明者は、ポリ乳酸類の有効で且つ上記の如き欠点のない製造法について鋭意研究を重ねた結果、乳酸及び／又はグリコール酸を無機固体触媒の存在下に重結合反応させることにより、重量平均分子量が約5,000以上と大きく、分散度が約1.5～2と小さい、且つ重合触媒を全く含有していない、若しくは実質的に含有していない、無色乃至殆ど白色のポリ乳酸類が得られることを見出し、これに基づいて更に研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、(1)乳酸及び／又はグリコール酸から成り、重量平均分子量約5,000以上、分散度約1.5～2である、乳酸若しくはグリコール酸の重合体又はそれらの共重合体、及び(2)乳酸及び／又はグリコール酸を重結合させて高分子重合体を製造するに際し、触媒として無機固体酸触媒を用いることを特徴とする、乳酸若しくはグリコ-

ル酸の重合体又はそれらの共重合体の製造法である。

本発明のポリ乳酸類の製造法に於て、原料として用いる乳酸としては通常各種濃度の乳酸水溶液が任意に選ばれるが、作業性の点からいえば乳酸濃度は高い方が良く、85%以上が望ましい。また、入手可能ならば水溶液としてではなく乳酸そのものを用いた方が良いことはいうまでもない。また、グリコール酸としては、通常、結晶のものがそのまま用いられるが、水溶液として用いても一向に差し支えない。乳酸とグリコール酸とを例えれば結晶等の固体のものを用いる場合には、要すればこれらを溶解する溶媒を用いてもかまわない。該溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、アセトンなどが挙げられる。

本発明のポリ乳酸類の製造法において、原料として用いられる乳酸及び／又はグリコール酸としては、それらの低分子重合物を用いてもよいし、また、共重合体を得る場合にはそれらの低分子共重合物を用いてもよい。

該低分子重合物としては、例えば乳酸のオリゴマー(例、ダイマー、トリマーなど)、グリコール酸のオリゴマー(例、ダイマー、トリマーなど)などが挙げられる。

また、該低分子重合物或は低分子共重合物としては、乳酸及び／又はグリコール酸を触媒の非存在下に重結合させて得られたものが挙げられる。該低分子重合物或は低分子共重合物を製造する際の反応温度及び反応時間としては、例えば100～150℃/250～300mPaで2時間以上、通常は2～10時間程度、例えば、105℃/350mPaから150℃/300mPaまで段階的に温度及び減圧度を高めながら3～6時間減圧下加熱反応させることにより水分を除去すればよい。このようにして、分子量約2000～4000の低分子重合物或は低分子共重合物が容易に得られる。

また、該低分子重合物或は低分子共重合物としては、無触媒で行なう公知の方法で重結合して得られたものでもよい。該公知方法としては、例えば工業化学雑誌第88巻 983～986頁(1965年)に

記載された方法、即ち乳酸とグリコール酸とを密閉下無触媒で202℃、6時間反応させる方法が挙げられる。また、該公知方法としては、例えば米国特許第2,962,511号公報に記載された方法、即ち、乳酸とグリコール酸とを200℃の温度で2時間反応させ、次いで減圧下長時間加熱を続ける方法なども挙げられる。

本発明に係るポリ乳酸類は、乳酸単独の乳酸の重合体若しくはグリコール酸単独のグリコール酸の重合体、又は乳酸とグリコール酸との任意の組合、好ましくは乳酸約50～65重量%及びグリコール酸約50～5重量%、より好ましくは乳酸約80～85重量%及びグリコール酸約10～5重量%、更に好ましくは乳酸約80～85重量%及びグリコール酸約40～15重量%の乳酸とグリコール酸との共重合体から成る。乳酸とグリコール酸との共重合体における特に好ましい比率としては、乳酸約75±2モル%及びグリコール酸約25±2モル%が挙げられる。

本発明に於て用いられる無機固体酸触媒としては、例えば、酸性白土、活性白土、ベントナイト、カオリン、タルク、ケイ酸アルミ、ケイ酸マグネシウム、アルミニナボリア、ケイ酸等が挙げられる。これらは夫々単独でも二種以上混合してでも使用でき、いずれもそのままで、或いは要すれば金属イオン等を除く為に、例えば約5~20%濃度の塩酸等で洗浄して用いられる。

本発明に於て用いられる無機固体酸触媒の量は、乳酸及び/又はグリコール酸の投量に対し、通常約0.5~30%W/W、好ましくは約1~20%W/W程度が、1乃至数回に分けて用いられる。該触媒は反応系中に反応の途中で添加してもよい。

本発明の重結合反応に於ける反応温度は、例えば通常約150~250°Cであり、好ましくは約150~200°Cである。本反応は、減圧下に行なうのが好ましく、減圧としては例えば通常約30~1mmHg、好ましくは約10~1mmHgである。本反応の反応時間は例えば通常約10時間以上であり、好ましくは約10~150時間、更に好ましくは約10~

100時間である。

乳酸及び/又はグリコール酸を原料物質として用いる場合の反応条件としては、次のものが好ましい。例えば、100~150°C/350~30mmHgで2時間以上、通常は2~10時間程度。又は、105°C/350mmHgから150°C/30mmHgまで段階的に温度及び減圧度を高めながら5~6時間減圧下加熱反応させることにより水分を除去した後、150~200°C/10~1mmHgで10時間以上(通常は100時間ぐらい迄でよい)脱水重結合反応させる。

また、上記した低分子の重合物成は共重合物を原料物質として用いる場合の反応条件としては、次のものが好ましい。即ち、例えば、150~200°C/10~1mmHgで10時間以上(通常は100時間ぐらい迄でよい)脱水重結合反応させる。

反応終了後は、反応液を単に熱時沪過するか、或は塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトン等の適当な溶媒(重合体と同量乃至10倍量程度使用)に重合体を溶かして沪過する等により、用いた固体酸触媒を取り除けば(本発明

の固体酸触媒法は通常の定性用沪紙を用いた吸引沪過等により容易に取り除くことができる)、前者即ち反応液をそのまま沪過した場合にはそれだけで、また後者即ち反応液を溶媒に溶かして沪過した場合には、用いた溶媒を濾液留去することにより、目的の高分子量ポリ乳酸類を得ることができる。また、要すれば、沪過した反応液を直接、成は溶媒を用いた場合には濃縮した沪液を、大量の沈殿剤中に注ぐ等常法により分離してもよいし、更に必要であれば再沈殿等により精製すればよい。尚、前記イオン交換樹脂を触媒として用いた場合にはこのような操作を繰り返してもその着色は容易には除去し得ない。

本発明によれば、重量平均分子量約5,000以上(好ましくは約5,000~30,000)の高分子量ポリ乳酸類を得ることができ、得られた重合体は分散度が約1.5乃至2と小さく、また外観着色は殆ど認められず、重合触媒は全く含有していない、若しくは実質的に含有していない。

本発明によれば、その製造は工業的に容易に実

施できる。また、用いられる重合触媒はオリ乳酸類にも溶媒にも溶解しないので、生成物から完全に除去することができる。従って、得られた重合体中の重合触媒の混入は実質的ではなく、また重合体の着色も殆どない、分散度が約1.5乃至2と小さい高分子量の重合体を容易に得ることができる。

本発明方法に於ては、無機固体酸触媒を用いるので、無触媒でこれを行った場合と比べ、反応時間が短縮できるというメリットがある。即ち、同じ分子量の重合物成は共重合体を得るのに本発明方法によれば無触媒で行う場合よりも短かい反応時間でこれを得ることができる。

本発明の重合物成は共重合体は主に医薬品の製剤基剤として利用できる。例えばステロイドホルモン類、ペプチドホルモン類、或は別ガン剤等を含有させ、埋込み型若しくはマイクロカプセル型徐放性製剤として、成は別ガン剤を含有した微粒を造り高活性剤として有利に利用できる。

以下に実験例及び実施例を挙げて本発明を更に

以前に説明する。

実験例 1. (乳酸単独重合)

65% 乳酸水溶液 180g (乳酸として 1.5mol) に
無機固体触媒 6.8g を添加し、窒素気流下 100
~ 150 °C / 250 ~ 30mHg で段階的に 6 時間減圧加
熱を行ない留出水を除去した。その後更に固体触
媒 6.8g を追加し、175°C / 6 ~ 5mHg で 72 時間
脱水重合反応させた。

太法による乳酸の重合体製造に於ける反応時間
と到達重量平均分子量との関係を表 1 に示す。

また、比較のために、重合触媒として市販の強
酸性イオン交換樹脂であるダウエックス50W (ダ
ウケミカル社製 (米國), 登録商標) を用いた場合
の結果も併せて表 1 に示す。

尚、本明細書に於ては、重量平均分子量及び分
散度 (分散度 = 重量平均分子量 / 敷平均分子量)
は、分子量既知の標準ポリスチレンを用いたゲル
浸透クロマトグラフィー法により測定し、求め
た。

表 1 重合触媒の種類と到達分子量

触 媒	種 類	添加量	(1)	活性白土	ケイ酸アルミニウム	活性白土	ダウエックス 50W
				6.8g	6.8g	6.8g	6.8g
	反応 12 時間後		—	6,200 (1.71)	5,000 (1.63)	—	—
" 24 "		(1.88)	8,900 (1.68)	11,200 (1.68)	8,800 (1.61)	9,100 (2.43)	
" 36 "		(1.72)	1,6,600 (1.65)	1,5,600 (1.65)	1,2,700 (1.62)	1,1,400 (2.63)	
" 48 "		—	—	1,9,100 (1.66)	1,6,700 (1.50)	1,4,900 (2.80)	
" 60 "		(1.73)	2,6,500 (1.66)	2,2,500 (1.66)	1,9,900 (1.67)	1,7,800 (2.81)	
" 72 "	(注2)	(1.77)	2,9,300 (1.66)	2,5,800 (1.66)	2,3,700 (1.81)	2,0,200 (2.80)	附褐色 (時間とともに 濃くなる。)
	重合体外観		殆ど白色	殆ど白色	殆ど白色	附褐色 (時間とともに 濃くなる。)	

(注1) 反応時間：66 時間後

(注2) 各反応時間毎に得られた重合体を 4 倍量の塩酸メチレンに
溶解し、沪過 (東洋紡紙 No.131 使用) して触媒を除いた後、
過濾して溶液を留去し、得られた重合体を JIS K 8004
の 2 に従い (即ち、試料約 3g を時計ザラにより、白紙の上
において調べる) 試験した。

表中、触媒添加量(1)は最初の触媒添加量を、触媒添加量(2)は水分除去後の $175^{\circ}\text{C} / 6 \sim 5 \text{ mmHg}$ での重合反応開始時に追加した触媒添加量を夫々表わし、反応時間は $175^{\circ}\text{C} / 6 \sim 5 \text{ mmHg}$ でのそれを表わす。また、表中測定分子量の下の()内の値は分散度を表わす。

表1から明らかなように、未発明によれば、容易に、重合触媒の溶存が殆どない、重量平均分子量約5,000以上の高分子量ポリ乳酸を得ることができ、得られた重合体には殆ど着色は認められず、分子量分散度はいずれも2以下と小さいものが得られ、また、重合反応の反応速度も触媒の添加によって明らかに促進された。

実験例 2. (乳酸・グリコール酸共重合)

85%乳酸水溶液 160g(1.5mol)とグリコール酸38g(0.3mol)とを混合し、これに無機固体酸触媒0.7gを添加して、窒素気流下 $100 \sim 150^{\circ}\text{C} / 260 \sim 30 \text{ mmHg}$ で6時間減圧加熱を行ない留出水を除去した。その後更に固体酸触媒0.7gを追加し、 $175^{\circ}\text{C} / 6 \sim 5 \text{ mmHg}$ で72時間脱水縮合反応させ

た。

本法による乳酸とグリコール酸の共重合体製造に於ける反応時間と測定平均分子量との関係を表2に示す。

また、比較のために、重合触媒として強酸性イオン交換樹脂(ダウエックス50W)を用いた場合の結果も併せて表2に示す。

以下余白

触 媒 種 類 及 び 添 加 量	触 媒 性 白 土	ケイ酸アルミ 活 性 白 土	ダウエックス 50W
(1)	8.7 g	8.7 g	8.7 g
(2)	8.7 g	8.7 g	8.7 g
反応12時間後	—	5.100 (1.72)	—
" 2.4 "	12.600 (1.72)	11.700 (1.72)	10.200 (1.69) (2.47)
" 3.6 "	18.600 (1.73)	17.800 (1.74)	18.100 (1.65) (2.44)
" 4.8 "	22.900 (1.65)	22.000 (1.64)	20.400 (1.64) (2.46)
" 6.0 "	25.400 (1.68)	25.800 (1.68)	22.800 (1.63) (2.47)
" 7.2 "	27.900 (1.76)	28.600 (1.66)	26.000 (1.63) (2.76)
重合体外観	殆ど白色	殆ど白色	(褐色ともに 混じる。)

*: 各反応時間毎に得られた共重合体を、4倍量の塩化メチレンに溶解し、伊達(東洋分析紙No.131使用)して触媒を除いた後、濾過して溶媒を留去し、得られた共重合体をJISK8004の2に従い(即ち、試料約3gを所定ゲラにとり、白紙の上において調べる)試験した。

表2中、触媒添加量(1)は最初の触媒添加量を、触媒添加量(2)は水分除去後の $175^{\circ}\text{C}/6\sim5\text{mbar}$ での重合反応開始時に追加した触媒添加量を表す。また、表中到達分子量の下の()内の値は分散度を表す。

表2から明らかなように、本発明によれば、容易に、重合触媒の残存が殆どない、重量平均分子量約5,000以上の高分子量乳酸・グリコール酸共重合体を得ることができ、得られた共重合体には殆ど着色は観測されず、分子量分散度も全て2以下と小さいものが得られる。また、重合反応の反応速度も触媒の添加によって明らかに促進された。

上記の本発明の共重合体を重クロロホルム溶液として核磁気共鳴スペクトルで、乳酸とグリコール酸との共重合組成を分析した結果を表3に示す。

以下余白


時間加熱を行なった。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン100gを加えて、液体溶解後、酸性白土を沪過(東洋沪紙No.131を使用)して除き、沪液を濃縮乾固して、殆ど白色の重合体100gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ22,000及び1.75であった。

尚、得られた共重合体中の残存触媒については、共重合体を白金シャーレ上にとり、炭酸ナトリウム溶液処理を行なった後、アルミニウム及びケイ素について、それぞれアルミノン法及びセリップチンブルー法を適用して比色定量した結果、いずれも不検出であり、触媒の認入は認められなかった。

実施例 2.

触媒としてケイ酸アルミ 27.2gを用いた以外は、全て実施例1.と同様に反応を行ない、殆ど無色の重合体 92gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ21,800及び1.70であった。触媒をカオリン又はタルクにしても同様であった。

表3. 本発明の共重合体の共重合組成

(乳酸:グリコール酸) (モル%) (重量%)

触媒 反応時間	酸性白土	ケイ酸アルミ	活性白土
12時間	—	75.5:24.5 (78.3:20.7)	—
24時間	75:25 (78.8:21.2)	75:25 (78.8:21.2)	75.5:24.5 (79.3:20.7)
36時間	75:25 (78.8:21.2)	75:25 (78.8:21.2)	75:25 (78.8:21.2)
48時間	75:25 (78.8:21.2)	76:24 (79.7:20.3)	75:25 (78.8:21.2)
60時間	75.5:24.5 (78.3:20.7)	75.5:24.5 (78.3:20.7)	78:24 (79.7:20.3)
72時間	75.5:24.5 (78.3:20.7)	75.5:24.5 (78.3:20.7)	75.5:24.5 (79.3:20.7)

実施例 1.

温度計、コンデンサー、窒素導入管を備えた四頭フラスコに、85%乳酸水溶液 160g及び酸性白土 13.8gを加え、窒素気流下で、内温及び内圧をそれぞれ 105°C 、 350mbar から 150°C 、 30mbar まで、段階的に温度及び蒸圧度を高めながら、6時間かけて減圧加熱を行ない、留出水を除去した。引き続々内圧を 3mbar とし、内温 175°C で50

時間加熱を行なった。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン100gを加えて、液体溶解後、酸性白土を沪過(東洋沪紙No.131を使用)して除き、沪液を濃縮乾固して、殆ど白色の重合体100gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ22,000及び1.75であった。

実施例 3.

実施例1.と同様に、85%乳酸水溶液 160gを用い、酸性白土の代りに活性白土8.8gを仕込み、留出水を除去した後の加熱反応を内圧 5mbar 、内温 105°C で96時間行ない、殆ど白色の重合体 90gを得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ20,800及び1.85であった。

尚、得られた共重合体中の残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の認入は認められなかった。

実施例 4.

85%乳酸水溶液 160g、グリコール酸 38g及び活性白土 17.4gを用いた以外は、全て実施例1.と同様に反応を行ない、殆ど白色の共重合体 122gを得た。この共重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ20,100及び1.70であった。更に得られた共重合体を重クロロホルム溶液として核

赤外共吸スペクトルで分析した結果、乳酸とグリコール酸との共重合組成は 76mol% : 24mol% (79.7重量% : 20.3重量%) であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 6.

85% 乳酸水溶液 181g、及びグリニール酸 17.5g 及び酸性白土 8g を仕込み、留出水を除去した後の加熱反応を内圧 3mmHg、内温 170 °C で50時間行ない、殆ど白色の共重合体 130g を得た。この共重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ28,100及び1.73であり、更に、乳酸とグリコール酸との共重合組成は 88mol% : 11mol% (90.9重量% : 8.1重量%) であった。

触媒をケイ酸アルミ、ペントナイト、カオリンにしても同様の反応及び結果が得られた。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 6.

93% 乳酸水溶液 148g 及びグリコール酸 38g を用い、202 °C で 6 時間の加熱反応を行ない、重量平均分子量 2,700、共重合組成 乳酸：グリコール酸 = 75mol% : 25mol% の共重合物を得た。

実施例1.と同じ重合装置に、得られた共重合物 100g と酸性白土 10g をとり、内圧を 5mmHg とし、内温 180 °C で 50 時間加熱を行なった。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン 500ml を加えて、振拌溶解後、酸性白土を汎過（東洋汎紙 No.131 を使用）して除き、汎液を濾過乾固して、殆ど白色の重合体 82g を得た。この重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ29,700 及び1.73であり、更に、乳酸とグリコール酸との共重合組成は 75mol% : 25mol% (78.6重量% : 21.2重量%) であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

実施例 7.

乳酸二量体（乳酸ラクテート） 87g、グリコール酸二量体（グリコール酸グリコレート） 51g 及び酸性白土 7.5g を用いた以外は、全て実施例6.と同様に反応を行ない、殆ど白色の共重合体 98g を得た。この共重合体の重量平均分子量及び分散度は、それぞれ21,000及び1.75であり、更に乳酸とグリコール酸との共重合組成は 50.3mol% : 49.7mol% (54.8重量% : 45.4重量%) であった。

尚、得られた共重合体中への残存触媒については、実施例1.と同様に残存触媒の検出を行なった結果、触媒の混入は認められなかった。

特許出願人 武田萬品工業株式会社
和光純薬工業株式会社